

**(12)**

**EUROPÄISCHE PATENTANMELDUNG**

**(21)** Anmeldenummer: 83100571.5

**(51)** Int. Cl.<sup>3</sup>: **C 07 D 311/72**

**(22)** Anmeldetag: 22.01.83

**(30)** Priorität: 03.02.82 DE 3203487

**(43)** Veröffentlichungstag der Anmeldung:  
07.09.83 Patentblatt 83/36

**(84)** Benannte Vertragsstaaten:  
CH DE FR GB LI NL

**(71)** Anmelder: BASF Aktiengesellschaft  
Carl-Bosch-Strasse 38  
D-6700 Ludwigshafen(DE)

**(72)** Erfinder: Schulz, Bernhard, Dr.  
Kurpfalzring 28  
D-6830 Schwetzingen(DE)

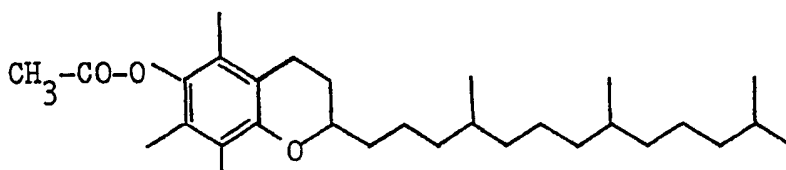
**(72)** Erfinder: Renauer, Erich, Dr.  
Mohnstrasse 44  
D-6700 Ludwigshafen(DE)

**(54)** Verfahren zur Herstellung von Tocopherylacetat oder Tocopherylpropionat.

**(57)** Verfahren zur Herstellung von Tocopherylacetat oder Tocopherylpropionat durch Umsetzen von Trimethylhydrochinon mit Phytol oder Isophytol in Gegenwart eines Protonendonators sowie von Zinkchlorid und eines flüssigen Kohlenwasserstoffs als Lösungsmittel, anschließende Veresterung des erhaltenen Tocopherols und übliche Aufarbeitung des Veresterungsgemisches auf Tocopherylacetat oder Tocopherylpropionat, das dadurch gekennzeichnet ist, daß man das bei Umsetzung von Trimethylhydrochinon mit Phytol bzw. Isophytol anfallende Reaktionsgemisch nach Abkühlung auf Raumtemperatur mit Essigsäureanhydrid bzw. Propionsäureanhydrid versetzt und dieses Gemisch auf 20 bis 60°C erwärmt bzw. sich selbst erwärmen läßt.

# Verfahren zur Herstellung von Tocopherylacetat oder Tocopherylpropionat

Die vorliegende Erfindung betrifft ein verbessertes Ver-  
 5 fahren zur Herstellung von Tocopherylacetat



10 durch Umsetzen von Trimethylhydrochinon mit Phytol oder Isophytol in Gegenwart eines Protonendonators sowie von Zinkchlorid und anschließende Veresterung des Tocopherols mit Essigsäureanhydrid oder Propionsäureanhydrid.

15 Dieses Verfahren, sieht man von der erfindungsgemäßen Verbesserung ab, ist im Prinzip sowie in mehreren Varianten bekannt, läßt jedoch in den bisher bekannten Ausführungsformen zu wünschen übrig.

20 Nach Beispiel 1 der US-PS 3 444 213 nimmt man die Kondensation von Trimethylhydrochinon mit Isophytol in Gegenwart von Eisessig und  $\text{BF}_3$ -Etherat vor, trennt die flüchtigen Bestandteile weitgehend vom Reaktionsgemisch ab und erhitzt das rohe Tocopherol mit Essigsäureanhydrid und  
 25 Pyridin. Diese Verfahrensweise ist relativ umständlich und energieaufwendig, erfordert die Mitverwendung von Pyridin und führt trotzdem nur zu einer Ausbeute an Tocopherylacetat von 87 %, die wegen der teuren Einsatzstoffe unbefriedigend ist.

30

Ähnlich verhält es sich mit dem Verfahren der US-PS 3 708 505, bei welchem man die Kondensation von Trimethylhydrochinon mit Isophytol in Gegenwart einer Säure sowie von Zinkchlorid und von Benzol als Verdünnungs-  
 35 mittel vornimmt und das Umsetzungsgemisch anschließend bei Rr/P

- 7  
"Siedetemperatur der Veresterungsreaktion mit Essigsäureanhydrid unterwirft. Je nach Art der Säure erhält man hier Roh-Ausbeuten an Tocopherylacetat zwischen 68 und 93,6 %. Unter Berücksichtigung des Reinheitsgrades, der zwischen  
5 64 und 89,5 % liegt, sind die Ausbeuten an reinem Produkt jedoch entsprechend geringer. Weiterhin ist es nachteilig, daß die Veresterung 6 Stunden bei Siedehitze in Anspruch nimmt.
- 10 Aus der JP-PS 14 99 84 ist es ferner bekannt, Tocopherylacetat durch Umsetzen von Tocopherol mit Essigsäureanhydrid in Gegenwart von Chlorwasserstoff und Zinkstaub oder von Zinkchlorid herzustellen. Diese Reaktion verläuft  
15 adiabatisch unter Selbsterwärmung von Raumtemperatur auf etwa 60°C, nimmt etwa 1 bis 2 Stunden in Anspruch und liefert eine Esterausbeute von 96 %, bezogen auf das eingesetzte D,L- $\alpha$ -Tocopherol.
- 20 Der Erfindung lag nun die Aufgabe zugrunde, Tocopherylacetat, ausgehend von Trimethylhydrochinon und Phytol oder Isophytol auf einfachere und wirtschaftlichere Weise herzustellen als bisher.
- 25 Es wurde nun überraschenderweise gefunden, daß die Acetylierung von Tocopherol mit Essigsäureanhydrid in Gegenwart von Chlorwasserstoff und Zinkstaub oder Zinkchlorid auch dann in kurzer Zeit und ohne Wärmezufuhr von außen praktisch vollständig abläuft, wenn man nicht von isoliertem und getrocknetem  $\alpha$ -Tocopherol ausgeht, sondern wenn man  
30 gleich das bei der Umsetzung von Trimethylhydrochinon mit Phytol oder Isophytol in Gegenwart eines Protonendonators, vorzugsweise Chlorwasserstoff, sowie von Zinkchlorid und eines flüssigen Kohlenwasserstoffs anfallende zweiphasige dunkelgefärbte Reaktionsgemisch nach dem Abkühlen mit  
35 Essigsäureanhydrid reagieren läßt. Nach beendeter Essig-

säureanhydridzugabe ist die Acetylierung praktisch vollständig. Das in guter Ausbeute erhaltene Tocopherylacetat fällt hierbei überraschenderweise in sehr reiner Form an.

- 5 Ähnlich gute Erfolge ergaben sich bei der Herstellung von Tocopherylpropionat bei der Umsetzung des beschriebenen Reaktionsgemisches mit Propionsäureanhydrid.

10 Gegenstand der Erfindung ist demgemäß ein Verfahren zur Herstellung von Tocopherylacetat oder Tocopherylpropionat durch Umsetzen von Trimethylhydrochinon mit Phytol oder Isophytol in Gegenwart eines Protonendonators sowie von Zinkchlorid und eines flüssigen Kohlenwasserstoffes als Lösungsmittel, anschliessende Veresterung des erhaltenen  
15 Tocopherols und übliche Aufarbeitung des Veresterungsgemisches auf Tocopherylacetat oder Tocopherylpropionat, welches dadurch gekennzeichnet ist, daß man das bei Umsetzung von Trimethylhydrochinon mit Phytol bzw. Isophytol anfallende Reaktionsgemisch nach Abkühlung bei Temperaturen von 0 bis 60°C mit Essigsäureanhydrid bzw. Propion-  
20 säureanhydrid reagieren läßt.

Besonders vorteilhaft gestaltet sich das erfindungsgemäße Verfahren, wenn man ein bei Umsetzung von Trimethylhydro-  
25 chinon mit Phytol bzw. Isophytol unter Wasserauskreisen anfallendes Reaktionsgemisch bei Temperaturen von 0 bis 60°C mit Essigsäureanhydrid bzw. Propionsäureanhydrid reagieren läßt.

30 Den ersten Verfahrensschritt nimmt man zweckmäßigerweise in der Weise vor, daß man eine Mischung aus Trimethylhydrochinon, dem Protonendonator, Zinkchlorid und dem Kohlenwasserstoff bei 80 bis 130°C allmählich mit Phytol oder Isophytol versetzt und das Gemisch etwa 1 bis 10 Stun-

den unter intensivem Vermischen in diesem Temperaturbereich hält.

Das Molverhältnis von Trimethylhydrochinon zu Phytol bzw.  
5 Isophytol beträgt hierbei vorzugsweise 0,9:1 bis 1,1:1 und das von Trimethylhydrochinon zum Zinkchlorid 20:1 bis 1:1.

Pro Mol (152 g) Trimethylhydrochinon verwendet man zweckmäßigerweise etwa 0,5 bis 2 Liter des Kohlenwasserstoffs  
10 als Lösungsmittel.

Als Protonendonatoren kommen starke Mineralsäure, wie Salzsäure, Chlorwasserstoff oder Schwefelsäure, stark saure Salze, wie Natriumhydrogensulfat sowie starke organische Säuren wie p-Toluolsulfonsäure oder Trifluoressigsäure, vorzugsweise Salzsäure oder Chlorwasserstoff, in  
15 Betracht.

Geeignete Lösungsmittel sind Kohlenwasserstoffe wie Hexan,  
20 Heptan, Cyclohexan, Benzol oder Toluol.

Da die Kondensation des Trimethylhydrochinons mit Phytol bzw. Isophytol unter Wasserabspaltung verläuft, empfiehlt es sich, das im Reaktionsgemisch vorhandene und das entstehende Wasser während der Kondensation laufend aus dem  
25 Umsetzungsgemisch durch Auskreisen zu entfernen. Dies ist zwar nicht unbedingt notwendig, da die Reaktion auch ohne Wasserauskreisung glatt verläuft, jedoch benötigt man dann im anschließenden Acylierungsschritt größere Mengen an  
30 Carbonsäureanhydrid.

Weiterhin kann es sich empfehlen, die Umsetzung in an sich bekannter Weise in Gegenwart geringer Mengen einer Stickstoffbase, wie Ammoniak oder eines organischen Amins, z.B.  
35 von Stearylamin oder aber mit einem Phytol oder Isophytol

vorzunehmen, das mit Ammoniak oder einem organischen Amin bei 20 bis 120°C behandelt worden ist (vgl. US-PS 4 191 692 bzw. DE-PS 26 06 830).

- 5 Nach beendeter Kondensation läßt man das erhaltene Reaktionsgemisch abkühlen, versetzt es bei Temperaturen von 0 bis 60°C mit Essigsäureanhydrid bzw. Propionsäureanhydrid, läßt gegebenenfalls noch 0,5 bis 3 Stunden bei 0 bis 60°C nachreagieren und arbeitet es sodann wie üblich auf das
- 10 Tocopherylacetat oder Tocopherylpropionat auf, indem man es z.B. mit Wasser oder wäßrigem Methanol extrahiert und aus der verbleibenden Kohlenwasserstoffphase das Tocopherylsalz isoliert. Die Acylierung verläuft unter Wärmeentwicklung, so daß es im allgemeinen nicht erforderlich ist, dem Reaktionsgemisch Wärme von außen zuzuführen.
- 15

- Mit Vorteil gibt man das Carbonsäureanhydrid unter Wasserkühlung bei 20 bis 50°C zu. Man kann die Acylierung auch bei tieferen Temperaturen, beispielsweise bei 0°C durch-
- 20 führen. Das bringt jedoch im allgemeinen keine wesentlichen Vorteile und man muß das Reaktionsgemisch vorher auf die tiefen Temperaturen abkühlen.

- Auch für den Acylierungsschritt ist es überraschenderweise
- 25 nicht unbedingt notwendig, das bei der Kondensation von Trimethylhydrochinon mit Phytol bzw. Isophytol gebildete Wasser während oder nach der Kondensation aus dem Reaktionsgemisch zu entfernen. Man muß dem Reaktionsgemisch lediglich eine dem enthaltenen Wasser äquimolare Menge
- 30 Carbonsäureanhydrid zusätzlich zusetzen. Für trockene Reaktionsgemische benötigt man im allgemeinen 1 bis 1,5 Mol, vorzugsweise 1,1 bis 1,3 Mol, Carbonsäureanhydrid pro Mol ursprünglich eingesetztem Trimethylhydrochinon, für Reaktionsgemische, aus denen das Kondensationswasser
- 35 nicht entfernt wurde, dementsprechend 2 bis 3 Mol, vorzugs-

- weise 2,1 bis 2,5 Mol. Größere Mengen an Carbonsäureanhydrid können zwar verwendet werden, bringen aber keinen wirtschaftlichen Vorteil mehr. Auch bei Anwesenheit des Kondensationswassers im Reaktionsgemisch ist die Acylierung bereits direkt nach der Zugabe des letzten Anhydrids praktisch vollständig, d.h. der Gehalt an freiem Tocopherol ist kleiner als 0,1 % (gemessen mit Hochdrucksäulenchromatographie).
- 10 Im übrigen liegt es im Wesen des erfindungsgemäßen Verfahrens, daß das bei der Kondensation gebildete Tocopherol nicht isoliert zu werden braucht, und daß man das bei der Kondensation anfallende Reaktionsgemisch ohne weitere
- 15 Reinigungs- oder Verfahrensschritte der Veresterung unterwerfen kann. Überraschenderweise ist das bei dem erfindungsgemäßen Verfahren erhaltene Tocopherylsalz dennoch sehr rein. Das nach den bisherigen Verfahren übliche Vorhandensein von schwer abtrennbaren Carbonsäureanhydridresten im Produkt entfällt. Selbst aus Reaktionsansätzen
- 20 in Heptan, bei denen bei der Kondensation mit einem Überschuß an Trimethylhydrochinon gearbeitet wurde, erhält man reines Tocopherylsalz, da das Trimethylhydrochinon beispielsweise bei der Umsetzung mit Essigsäureanhydrid vollständig das Trimethylhydrochinondiacetat bildet,
- 25 welches durch Extraktion mit wäßrigem Methanol aus der Hexanlösung leicht extrahierbar ist. Das ist sehr wichtig, da eine destillative Trennung von Tocopherylacetat und Trimethylhydrochinondiacetat technisch außerordentlich problematisch wäre.
- 30 Das erfindungsgemäße Verfahren liefert das Tocopherylacetat auf einfache Weise und in sehr guter Qualität in Ausbeuten von 94 bis 98 %. Der Gehalt an freiem Tocopherol liegt unter 0,1 %.

Beispiel 1

5 a) Eine mit Chlorwasserstoffgas gesättigte Mischung aus 30,4 g (0,2 mol) Trimethylhydrochinon, 5 g Zinkchlorid, 0,5 g Stearylamin und 250 ml Heptan wurde unter Aufrechterhaltung der Sättigung mit HCl zum Sieden (98°C) erhitzt, im Laufe einer Stunde mit 62,8 g (0,21 mol) Isophytol versetzt und noch eine weitere Stunde bei dieser Temperatur gehalten.

10

b) Das so erhaltene zweiphasige, sehr dunkel gefärbte Reaktionsgemisch wurde auf Raumtemperatur abkühlen lassen, danach mit 47 g (0,46 mol) Essigsäureanhydrid versetzt, wobei durch Kühlung die Temperatur bei 40°C gehalten wurde. Nach dem Abkühlen auf Raumtemperatur wurde das Reaktionsgemisch dreimal mit je 15 200 ml einer Mischung aus Methanol und Wasser im Volumenverhältnis 1:1 extrahiert. Die verbleibende Heptanphase wurde zur Trockene eingeeengt. Man erhielt 20 96,1 g hellgelbes dl- -Tocopherylacetat mit einer Reinheit von 93,0 % (USP XX). Der Gehalt an freiem Tocopherol betrug nach HPLC weniger als 0,1 Gew.%. Die Ausbeute betrug 94,5 %, bezogen auf 25 Trimethylhydrochinon. Durch Destillation erhält man hieraus Tocopherylacetat in einer Reinheit von 98 % (U.S.P. XX).

Beispiel 2

30 Man arbeitet wie in Beispiel 1 beschrieben, jedoch unter zusätzlichem Auskreisen des sich bildenden Reaktionswassers in der ersten Verfahrensstufe. Durch Zugabe von 27 g (0,27 mol) Essigsäureanhydrid anstelle von 47 g in Beispiel 1 wurde acetyliert. Das Tocopherylacetat fiel in 35



einer Reinheit von 94 % und in einer Ausbeute von 98 %  
(USPXX) an.

### Beispiel 3

5 Es wurde gearbeitet wie in Beispiel 1a) beschrieben. Das  
erhaltene Reaktionsgemisch wurde dann statt auf Raumtempe-  
ratur auf 0°C gekühlt. Innerhalb von 20 Minuten wurden bei  
0°C unter Rühren 47 g (0,46 mol) Essigsäureanhydrid zuge-  
10 geben. Anschließend wurde dreimal mit je 200 ml einer  
Mischung aus Methanol und Wasser (1:1) extrahiert und die  
verbleibende Heptanphase zur Trockene eingeengt. Man  
erhielt 96 g Tocopherylacetat mit einer Reinheit von 94 %.  
Dies entspricht einer Ausbeute von 95 %. Die Reinheit des  
15 destillierten Produktes betrug 97 %.

### Beispiel 4

Es wurde gearbeitet wie in Beispiel 1a) beschrieben,  
20 jedoch wurden anstelle von 30,4 g (0,2 mol) 38 g  
(0,25 mol) Trimethylhydrochinon eingesetzt. Das erhaltene  
Reaktionsgemisch wurde bei Raumtemperatur mit 57,2 g  
(0,56 mol) Essigsäureanhydrid versetzt, wobei die Tempera-  
tur auf 55°C anstieg. Anschließend wurde dreimal mit  
25 90 %igem wäßrigem Methanol und einmal mit 75 %igem Metha-  
nol extrahiert. Man erhielt 95,8 g Tocopherylacetat mit  
einem Gehalt von 94,9 %. Dies entspricht einer Ausbeute  
von 96,2 %, bezogen auf das eingesetzte 97 %ige Isophytol.  
Das Tocopherylacetat ließ sich problemlos destillieren, da  
30 es kein Trimethylhydrochinondiacetat mehr enthielt. Der  
Gehalt des destillierten Produkts betrug 97,2 %  
(U.S.P. XX).

Beispiel 5

Es wurde gearbeitet wie in Beispiel 1a) beschrieben. Das bei dieser Kondensation erhaltene zweiphasige, dunkel gefärbte Reaktionsgemisch wurde auf Raumtemperatur abkühlen lassen, danach mit 59,9 g (0,46 mol) Propionsäureanhydrid versetzt, wobei die Temperatur auf 50°C anstieg. Anschließend wurde das Reaktionsgemisch auf Raumtemperatur abkühlen gelassen, dreimal mit je 200 ml einer Methanol-Wasser-Mischung (Volumenverhältnis 1:1) extrahiert. Die verbleibende Heptanphase wurde zur Trockene eingeeengt. Man erhielt 101,2 g hellgelbes dl- $\alpha$ -Tocopherylpropionat mit einer Reinheit von 90,5 % (Gaschromatographie). Der Gehalt an freiem Tocopherol betrug nach HPLC weniger als 0,1 Gew.%. Die Ausbeute betrug 94,1 %, bezogen auf eingesetztes Trimethylhydrochinon. Durch Destillation erhält man hieraus Tocopherylpropionat in einer Reinheit von 95,2 %.

Patentansprüche

1. Verfahren zur Herstellung von Tocopherylacetat oder  
Tocopherylpropionat durch Umsetzen von Trimethylhydro-  
5 chinon mit Phytol oder Isophytol in Gegenwart eines  
Protonendonators sowie von Zinkchlorid und eines  
flüssigen Kohlenwasserstoffs als Lösungsmittel,  
anschließende Veresterung des erhaltenen Tocopherols  
und übliche Aufarbeitung des Veresterungsgemisches  
10 auf Tocopherylacetat oder Tocopherylpropionat, da-  
durch gekennzeichnet, daß man das bei Umsetzung von  
Trimethylhydrochinon mit Phytol bzw. Isophytol anfal-  
lende Reaktionsgemisch nach Abkühlung bei Temperatu-  
ren von 0 bis 60°C mit Essigsäureanhydrid bzw. Pro-  
15 pionsäureanhydrid reagieren läßt.
2. Verfahren gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet,  
daß man ein bei Umsetzung von Trimethylhydrochinon  
mit Phytol bzw. Isophytol unter Wasserauskreisen  
20 anfallendes Reaktionsgemisch bei Temperaturen von 0  
bis 60°C mit Essigsäureanhydrid bzw. Propionsäurean-  
hydrid reagieren läßt.

25

30

35



Europäisches  
Patentamt

# EUROPÄISCHER RECHERCHENBERICHT

0087576  
Nummer der Anmeldung

EP 83 10 0571

EINSCHLÄGIGE DOKUMENTE			
Kategorie	Kennzeichnung des Dokuments mit Angabe, soweit erforderlich, der maßgeblichen Teile	Betrifft Anspruch	KLASSIFIKATION DER ANMELDUNG (Int. Cl. 3)
X	DE-A-2 208 795 (DIAMOND SHAMROCK CORP.) * Ansprüche 1, 2, 8; Beispiel 1 * & US-A-3 708 505 (Cat. D,A)	1,2	C 07 D 311/72
A	Patent Abstracts of Japan Band 5, Nr. 140, 4. September 1981 & JP-A-56-73081 (Cat. D,A)		
D,A	DE-A-2 606 830 (BASF) * Beispiel 1 *	1,2	
A	DE-A-2 743 920 (NISSHIN FLOUR MILLING CO. LTD.)		
A	Chemical Abstracts Band 67, Nr. 13, 25. September 1967, Columbus, Ohio, USA N.K. MAKHNOVSKII et al. "Initial compounds for synthesis of alpha-tocopheryl acetate" Seite 6030, Spalte 1, Abstract Nr. 64173z &Fiziol. Aktiv. Veshchestva, Akad. Nauk.Ukr. SSR, Respub. Mezhdvedom. Sb. 1966, Seiten 146-149		
Der vorliegende Recherchenbericht wurde für alle Patentansprüche erstellt.			RECHERCHIERTE SACHGEBIETE (Int. Cl. 3)
			C 07 D 311/00
Recherchenort BERLIN		Abschlußdatum der Recherche 06-05-1983	Prüfer PHILLIPS N.G.A.
<b>KATEGORIE DER GENANNTEN DOKUMENTEN</b> X : von besonderer Bedeutung allein betrachtet Y : von besonderer Bedeutung in Verbindung mit einer anderen Veröffentlichung derselben Kategorie A : technologischer Hintergrund O : nichtschriftliche Offenbarung P : Zwischenliteratur T : der Erfindung zugrunde liegende Theorien oder Grundsätze E : älteres Patentdokument, das jedoch erst am oder nach dem Anmeldedatum veröffentlicht worden ist D : in der Anmeldung angeführtes Dokument L : aus andern Gründen angeführtes Dokument & : Mitglied der gleichen Patentfamilie, übereinstimmendes Dokument			